



## Editorial

### Situación actual de los SYSADOA en España



### Current status of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOAs) in Spain

Miguel Bernad Pineda

Adjunto del Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

La artrosis es un proceso caracterizado por la degeneración y pérdida de cartílago articular, asociado a hipertrofia ósea (formación de osteófitos y esclerosis de hueso subcondral) y frecuente presencia de inflamación de bajo grado. Clínicamente se caracteriza por cursar con dolor, sensibilidad, rigidez y crepitación de la articulación afectada, derrame ocasional y grados variables de inflamación local. Estos cambios producen limitación funcional y reducción de la calidad de vida<sup>1</sup>.

La artrosis puede ocurrir en cualquier articulación pero es más común en caderas, rodillas, articulaciones de las manos, pies y columna vertebral. Es la causa más común de dolor crónico y discapacidad en personas mayores. El diagnóstico de la artrosis se basa en la clínica y en los hallazgos que aporta la radiología, aunque no siempre existe una buena correlación entre ambas valoraciones.

Según el estudio ArtRoCad<sup>2</sup>, el coste anual medio de la artrosis de rodilla y cadera en España asciende a 1.502 euros por paciente, lo que supone un coste total de 4.738 millones de euros al año, es decir, el equivalente al 0,5% del producto interior bruto nacional. En concreto, los costes directos oscilan entre los 40 y los 18.155 euros al año por paciente. Dentro de los costes directos, la mayor parte del presupuesto se destina a los costes médicos (47%), sobre todo al tiempo de visita a los especialistas (22%) y a los ingresos hospitalarios (13%). Los fármacos, sin embargo, suponen solamente el 5% de los costes.

Tradicionalmente, la estrategia de tratamiento se ha dirigido al alivio y control del dolor utilizando analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El analgésico más utilizado ha sido el paracetamol, pero las últimas evidencias de toxicidad<sup>3</sup> e ineficacia para el tratamiento de la artrosis<sup>4</sup> ponen en entredicho su utilidad. Roberts et al.<sup>3</sup> publicaron recientemente una revisión sistemática en la que demuestran que existe relación entre la ingesta de paracetamol en dosis analgésicas recomendadas y la incidencia de efectos adversos cardiovasculares, gastrointestinales y renales en la población adulta, y además, con el incremento de la incidencia de mortalidad. Por otra parte, dosis de 3.000 a 4.000 mg diarios de paracetamol muestran un pequeño beneficio a corto plazo, comparado con placebo, en la reducción del dolor y de la discapacidad en pacientes con artrosis de rodilla o cadera<sup>4</sup>. La evaluación de los efectos adversos indica que los pacientes que toman paracetamol cuadruplican las

posibilidades de presentar resultados anormales en las pruebas de función hepática en comparación con los que toman placebo<sup>4</sup>.

Respecto a los AINE, se conoce su toxicidad en el tracto gastrointestinal y cada vez aumentan las alertas sobre otros efectos secundarios asociados al consumo de estos fármacos, por lo que se recomienda su uso a la dosis más baja y durante el menor tiempo posible y nunca como tratamiento crónico. En abril de 2015 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) suscribió las Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) y recomendó no administrar dosis altas de ibuprofeno ( $\geq 2.400$  mg/día) o de dexibuprofeno ( $\geq 1.200$  mg/día) debido a que se asocian con un mayor riesgo de trombosis arterial, equiparable al de los inhibidores de la COX-2 a dosis estándar<sup>5</sup>. La U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha requerido la actualización del etiquetado de los AINE indicando que incrementan el riesgo de infarto y recomiendan a los médicos permanecer alerta ante la posible presentación de efectos adversos en pacientes bajo tratamiento con AINE. También advierte a los pacientes que consumen AINE para que soliciten asistencia médica inmediata si experimentan síntomas de infarto o de ictus tales como dolor torácico, debilidad, entumecimiento o parálisis de una parte del cuerpo, dificultades para hablar o comprender y/o insuficiencia respiratoria<sup>6</sup>.

Los resultados de algunos ensayos clínicos sugieren que el tratamiento con symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis/disease-modifying osteoarthritis drugs (SYSADOA/DMOAD) reduce el dolor y la rigidez e incrementa la capacidad funcional en pacientes con artrosis moderada a severa<sup>7-9</sup>, incluso a nivel de mecanismos de acción<sup>10</sup>. No obstante, uno de los mayores estudios realizados hasta la fecha con dichos fármacos, en el que se incluyeron 1.583 pacientes con artrosis de rodilla<sup>11</sup> y se compararon frente a placebo y celecoxib, no mostró un efecto estadísticamente significativo para el condroitín sulfato (CS) o el hidrocloreto de glucosamina, solos o en combinación tras 6 meses de tratamiento. Los autores atribuyeron estos resultados en parte a la elevada tasa de respuesta del grupo placebo (60%) y a que la mayoría de los pacientes incluidos presentaban dolor leve al inicio y, por tanto, un estrecho rango para discernir mejoría. Por otra parte, el análisis de los pacientes con dolor moderado a severo sí reveló un efecto estadísticamente significativo para la combinación de CS y glucosamina en este estudio a nivel de dolor y capacidad funcional, entre otros parámetros.

Correo electrónico: [mbernadp@hotmail.com](mailto:mbernadp@hotmail.com)

En la continuación del estudio GAIT, que incluyó y siguió hasta completar un período de tratamiento de 2 años a 662 pacientes de los 1.583 iniciales, no se observaron diferencias significativas respecto a placebo para ninguno de los grupos de tratamiento, tampoco en el control positivo con celecoxib, aunque se constata que hubo una tasa global de abandonos de alrededor del 50%, lo que podría haber comprometido gravemente el poder estadístico del estudio para detectar significancia<sup>12</sup>.

Gabay et al.<sup>7</sup> demostraron que después de 6 meses de tratamiento con CS, los pacientes con artrosis sintomática severa en las manos mostraban reducción del dolor y de la rigidez matinal, además de mejoría de la actividad funcional, sin presentar efectos adversos importantes.

Singh et al.<sup>8</sup>, autores de una amplia revisión Cochrane publicada este año, concluyeron que la mejoría clínica y estadísticamente significativa del dolor articular producida por el uso de CS solo o en combinación con glucosamina, en pacientes con artrosis, fue superior a placebo. Tanto las escalas de evaluación física global, como el índice Lequesne y la menor reducción de la amplitud del espacio articular, fueron superiores en los grupos con tratamiento frente a los que recibieron placebo. El riesgo de efectos secundarios serios fue menor en el grupo con CS que en los grupos con otros fármacos de control<sup>8</sup>.

El tratamiento de artrosis con SYSADOA tiene un efecto tan potente como celecoxib, como demostró el estudio *Multicentre Osteoarthritis interVention trial with SYSADOA* (MOVES). Los pacientes con artrosis de rodilla y dolor moderado a severo, después de 6 meses de tratamiento con CS + hidrocloreuro de glucosamina presentaron menos dolor, disminución de la rigidez, de la inflamación y del derrame articular, y además incremento de la movilidad. Estos resultados confirman que la combinación de CS + hidrocloreuro de glucosamina constituye una alternativa terapéutica para los pacientes con comorbilidades y, por tanto, polimedicados, puesto que el perfil de seguridad es superior al de los AINE<sup>9</sup>.

En un ensayo clínico publicado recientemente se observó una reducción del estrechamiento del espacio articular determinado a los 2 años, en pacientes con artrosis de rodilla que recibieron CS + sulfato de glucosamina, en comparación con placebo. Tanto este grupo de pacientes como los que recibieron solo CS, sulfato de glucosamina o placebo, mostraron disminución del dolor de rodilla después de un año de tratamiento<sup>13</sup>.

La controversia surge con trabajos como el metaanálisis publicado en el *British Medical Journal*<sup>14</sup>, que concluye que ni CS, ni glucosamina ni la combinación de ambos presentan eficacia clínica en el tratamiento de la artrosis. Dicho estudio fue objeto de diversas cartas al editor en las que se objetaba sobre la metodología utilizada, principalmente por la inclusión de estudios cuyo propósito era valorar el efecto modificador de los fármacos (pacientes con poco dolor) para determinar su efecto sintomático. Los propios editores del *British Medical Journal* publicaron un comunicado online en el que se retractaban de algunas de las afirmaciones del artículo y sugerían que algunas de las conclusiones podrían haber sido equívocas o sesgadas.

Un nuevo metaanálisis más reciente<sup>15</sup> que también analiza el efecto de condroitín, glucosamina y su combinación concluye que los 3 ejercen una mejora clínicamente significativa del dolor en artrosis. Los autores también ponen en entredicho las conclusiones del metaanálisis de Wandel et al., alegando distintos sesgos metodológicos.

En España, el estudio Valoración Económica y sanitaria de Condroitín sulfato en el Tratamiento de la Artrosis (VECTRA) demostró que el tratamiento de artrosis con CS supone menos costes y mejor tolerancia gastrointestinal que los AINE, lo que redundaría en disminución de consumo de gastroprotectores<sup>16</sup>.

El CS y la glucosamina poseen diferentes mecanismos de acción que explican por qué el tratamiento combinado es más efectivo que

el uso individual de cada fármaco. La absorción del CS es inmediata, se produce en el segmento proximal del intestino delgado, encontrándose la máxima concentración en plasma a las 2-3 h, luego llega a la articulación, se distribuye en el cartílago y en el tejido subcondral, pero su penetración en el condrocito es escasa. Es más efectivo en las fases tempranas de artrosis, cuando los fragmentos de la matriz extracelular desencadenan la reacción inflamatoria. El CS ha mostrado que disminuye la sinovitis y las lesiones subcondrales<sup>10</sup>. La absorción de glucosamina se produce aproximadamente a las 3 h de su ingesta. Debido a la presencia de transportadores de glucosa, a través de la membrana celular, puede ser capaz de penetrar en sinoviocitos, osteoblastos y osteoclastos. Es más efectiva en fases más avanzadas de artrosis<sup>10</sup>. En cuanto a la trascendencia del uso de las 2 sales de glucosamina, sulfato y clorhidrato, la Agencia Europea del Medicamento considera que pueden utilizarse indistintamente, puesto que la molécula farmacológicamente activa es la glucosamina. Sin embargo, en algunos trabajos se comenta la posible interferencia en la absorción de sulfato de glucosamina cuando se usa en combinación con CS<sup>17</sup>.

Cabe destacar el elevado perfil de seguridad del condroitín y glucosamina. Entre otras ventajas, son seguros a nivel cardiovascular, ya que no producen un incremento del riesgo de infarto ni de ictus, incluso en pacientes con elevado riesgo cardiovascular<sup>18</sup>, al contrario que los AINE, especialmente en tratamientos prolongados o en dosis altas<sup>19</sup> y opiáceos<sup>20</sup>.

Por último, recientes guías internacionales han propuesto que condroitín y glucosamina sean el tratamiento de primera elección en artrosis<sup>21</sup>, junto al paracetamol, especialmente en pacientes con comorbilidades y polimedicados.

## Bibliografía

1. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ.* 2003;81:646-56.
2. Battle-Gualda E, Carmona L, Gavrila D, García Criado EI, Ruiz Miravalles R, Carbonell-Abelló J, Grupo ArtRoCad. Implementación y características de la población del estudio ArtRoCad, una aproximación al consumo de recursos y repercusión socioeconómica de la artrosis de rodilla y cadera en atención primaria. *Reumatol Clin.* 2006;2:224-34.
3. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, et al. Paracetamol: Not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:552-9.
4. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CWC, Day RO, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *BMJ.* 2014;350:h1225.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso. 13 de abril de 2015. [consultado 10 Oct 2015]. Disponible en: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es).
6. Food and Drug Administration [Internet]. FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. *Drug Safety Communications* [9 Jul 2015]. [consultado 10 Oct 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm>
7. Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, Kolo F, Finckh A. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3383-91.
8. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ, The Cochrane Collaboration. Chondroitin for osteoarthritis (Review). *The Cochrane Library.* 2015.
9. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, et al., on behalf of the MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: A multicentre, randomized, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2015;75:37-44.
10. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther.* 2014;142:362-74.
11. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006;354:795-808.
12. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG, et al. Clinical efficacy and safety over two years use of glucosamine, chondroitin sulfate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: A GAIT report. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1459-64.
13. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, et al. LEGS study collaborative group. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: A double-blind randomized placebo-controlled trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:851-8.

14. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nuesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: Network meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c4675.
15. Zeng C, Wei J, Li H, Wang Y, Xie D, Yang T, et al. Effectiveness and safety of glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Sci Rep*. 2015;5:16827.
16. Rubio-Terés C. Grupo del estudio VECTRA. Evaluación económica del uso de condroitín sulfato y antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la artrosis. Datos del estudio VECTRA. *Reum Clin*. 2010;6:187–95.
17. Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, Hua C, Kim-Rolands S, Barnhill JG, et al. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:297–302.
18. De Abajo FJ, Gil MJ, García Poza P, Bryant V, Oliva B, Timoner J, et al. Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with non-steroidal antiinflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: A nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23:1128–38.
19. García-Poza P, de Abajo FJ, Gil MJ, Chacón A, Bryant V, García-Rodríguez LA. Risk of ischemic stroke associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: A population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2015;13:708–18.
20. Pontes C, Morros R, Marsal JR, de Abajo F, Castillo JR, Ríos J, et al. Searching for evidence to support clinical practice- using non-steroidals as an example. [abstract] doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4380.
21. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Brandi ML, Guillemin F, et al. An algorithm recommendations for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the Europe Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:253–63.